Aus dem Waisenhaus und Kinderasyl
der Stadt Berlin
(Ehemals dirigierender Arzt: Prof. Dr. L. F. Meyer.)

Die Vakzination gegen Pneumonie im frühen Kindesalter

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der
Medizinischen Doktorwürde
an der
Friedrich-Wilhelm-Universität
zu Berlin

vorgelegt von

Eva Brann
approbierter Arzt aus Berlin.

Tag der Promotion 23. Mai 1933

347

Gedruckt mit Genehmigung
der
Medizinischen Fakultät der Universität Berlin

Dekan: Prof. Dr. Gocht.
Referent: Prof. Dr. L. F. Meyer.
Korreferent: Prof. Dr. Bessau.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Von allen Krankheiten des frühen Kindesalters ist die Pneumonie die gefährlichste. Sie hat ihren Platz in der Totenstatistik gleich hinter der Rubrik Lebensschwäche und Frühgeburt (L. F. Meyer [26]). Es ist daher begreiflich, daß man der Möglichkeit einer spezifischen Prophylaxe und Therapie der Pneumonie, vor allem den Methoden der Vakzination, besondere Aufmerksamkeit zuwandte.

Wir wollen in einem kurzen Ueberblick die wichtigsten Daten aus der Geschichte der Pneumonie-Vakzination nennen. Von einem vereinzelten frühen Vakzinationsversuch berichtet Hay (17): 1911 wandte Spencer Lister in Südafrika große Pneumokokkendosen prophylaktisch mit Erfolg an (vergl. Gundel [11] S. 214). Die ungewöhnlich schwere Grippeepidemie der Jahre 1918/19 mit ihren vielen tötlich verlaufenden Pneumonien gab den Anlaß zu systematischem Arbeiten auf dem Gebiet der Vakzinetherapie — zunächst beim Gesundheitsdienst der englischen Armee und fast gleichzeitig im Institut Pasteur in Marseille (Bezançon und Legroux, Ranque und Senez u. a.) —, doch ohne daß man bemerkenswerte Resultate erzielte. Von 1921 an bemühten sich vor allem die Pädiater um den Ausbau der Vakzinationsmethoden. In Frankreich wandten unter anderen Minet 1921, d'Oelsnitz 1922, Dufourt 1924, Duchon 1926 verschieden zusammengesetzte Mischvakzine auf mannigfache Weise an (Marfan [24]). Auf dem Lausanner Kongreß für Kinderheilkunde im Jahre 1927 wurden die Ergebnisse der prophylaktischen und therapeutischen Versuche zusammengefaßt und diskutiert (Congrès, Ve, des pédiatres [7]). 1926 fanden in Amerika Lambert (18), in England Wynn (46) neue Zusammensetzungen polyvalenter Vakzine. Stoltenberg (40) machte an der Kinderabteilung des Staatlichen Krankenhauses in Oslo von 1927 bis 1931 Schutzimpfungen mit antikatarrhalischer Vakzine. In Deutschland wurden zum ersten Male 1928 von Neumann und Happe (34) Versuche einer Prophylaxe der Säuglingspneumonie mit monovalenter Vakzine gemacht, und zwar im Waisenhaus und Kinderasyl der Stadt Berlin (L. F. Meyer). Bis 1932 wurden diese Versuche fortgesetzt; ein Bericht darüber ist in der vorliegenden Arbeit gegeben.

Wenngleich so eine Reihe empirischer Ergebnisse vorlag, blieben die theoretischen Grundlagen der Pneumonievakzination noch völlig ungesichert. Es ist fraglich, ob es sich

bei dieser „spezifischen Medikation“ um eine echte Immunisierung oder um eine Proteinkörperwirkung handelt. Lesné (22) und seine Mitarbeiter erklärten auf dem Lausanner Kongreß die Wirkungsweise der Vakzine für unbekannt und für umstritten, ob sie überhaupt spezifisch sei. Hay (17) und Sutton (42) lassen die Frage — spezifische oder Proteinkörperwirkung — offen; Sylla (43) schlägt vor, bei Anwendung von Autovakzine oder einer aus homologen Keimen hergestellten Vakzine eine spezifische, bei Anwendung von Mischvakzinen eine Proteinkörperwirkung anzunehmen. Cassoute (7) bezweifelt, daß der junge Säugling durch Vakzine zu immunisieren sei. Stoltenberg (41) glaubt an eine immunisierende Wirkung der Vakzine, betont aber, ebenso wie Wynn (46), Zinsser (47) und Barbier (7), daß die Bildung der Antikörper eine gewisse Zeit in Anspruch nehme; erst nach etwa 5 bis 10 Tagen könne man von einer vollentwickelten Immunität sprechen. Lichtenstein (41) hatte die Erfahrung gemacht, daß die Schutzwirkung seiner Vakzine nur kurze Zeit anhielt; während er die kurze Dauer der Immunität als einen großen Nachteil der Methode betrachtet, hält Barr (46) auch die Erzeugung einer kurzdauernden Immunität für einen entschiedenen Gewinn (vergl. Marfan [24] S. 397). Lereboullet (21) neigt mehr der Annahme einer Reizkörperwirkung zu. Marfan lehnt beide Theorien mit folgender Begründung ab: um eine Proteinkörperwirkung kann es sich nicht handeln, da die Impfstoffe, die man anwendet, sehr wenig Proteine enthalten; es ist gerade einer ihrer Vorzüge, daß sie keine Chocwirkung und kaum eine Reaktion hervorrufen. Andererseits reicht nach seiner Meinung eine vorübergehende Aktivierung spezifischer Abwehrkräfte (Wright) nicht aus, um eine Immunität zu schaffen; er möchte deshalb anstelle der Namen „vaccinothérapie“ oder „antigénothérapie“ die Bezeichnung „bactériothérapie“ setzen.

Ohne sich von diesen Widersprüchen hemmen zu lassen, ging man bei den praktischen Arbeiten von der Annahme einer spezifischen Wirkung der Vakzine aus und leitete daraus bestimmte Folgerungen für die Zusammensetzung ab. Was Stoltenberg (41) von seiner antikatarrhalischen Vakzine sagt, kann überhaupt als richtig gelten: „Da — wie wir wissen — die Immunität spezifisch ist, muß die Vakzine, wenn sie wirken soll, unbedingt genau die Mikroben enthalten, welche die Infektion verursachen. Folglich muß sie vielfältig zusammengesetzt (of a very composite nature) sein und aus frischen Stämmen, am besten mehreren jeder Mikrobenart, bestehen.“

Das Naheliegende wäre nun, die Keime, die man bei den einzelnen Pneumoniekranken findet, zu züchten, und daraus eine Autovakzine herzustellen (in Deutschland trat Baerthlein [1] dafür ein) (vergl. Gundel [11] S. 225, Sylla [43]). Ein solcher

Versuch scheitert im allgemeinen daran, daß der für die Impfung günstige Zeitpunkt ungenützt vorübergeht, während man noch mit der Herstellung des Impfstoffes beschäftigt ist (Hay [17]). Um diese Schwierigkeit zu vermeiden, dabei aber dem gewünschten Ziel einer Impfung mit Autovakzine möglichst nahe zu kommen, legte Stoltenberg (40) bei seiner prophylaktischen Vakzinierung gegen nosokomiale Grippeinfektionen von allen Kindern der Abteilung Kulturen und Blutagarplatten aus Nase und Rachen an und konnte so die hieraus hergestellte Vakzine als „Autovakzine der Abteilung" bezeichnen.

Abgesehen von diesen vereinzelten Versuchen, beschäftigten sich die Forscher mit der Zusammensetzung von Impfstoffen, die man — fertig präpariert — vorrätig hält, um sie ohne jeden Zeitverlust sofort spritzen zu können (Lambert [18], Wynn [46], Hay [17]). Es handelt sich dabei immer um polyvalente Vakzine. Grenet (7) gibt auf dem Kongreß der französischen Pädiater der Ueberzeugung Ausdruck, daß das Weglassen auch nur eines als Miterreger in Frage kommenden Keimes den verhängnisvollen Ausgang der Krankheit zur Folge haben könne. Barbier (7) äußert zu der Fragestellung — polyvalente oder monovalente Vakzine —: solange man den entscheidenden Erreger nicht schnell und sicher identifizieren kann, ist es evident, daß man polyvalente Vakzine anwenden muß. Wynn (46) benutzt Mischvakzine, weil nach seiner Erfahrung die Bronchopneumonien häufig mischinfiziert sind (vergl. Marfan [24] S. 342). Andere Aerzte äußerten sich zwar nicht prinzipiell zu der Frage der Vakzination mit polyvalenter Vakzine, bewiesen aber durch ihre Praxis deutlich ihre Stellungnahme: z. B. verwandten Lesné, Marquézy, Héraux und Stieffel (22) die Mischvakzine von Ranque und Senez, Weill-Dufourt, Duchon, Beutter (7) die Mischvakzine von Minet, Ranque und Senez, Weill-Dufourt, Plumier (7) und ebenso Rohmer (7) die Vakzine von Weill-Dufourt.

Um Richtlinien für eine möglichst zweckmäßige Zusammensetzung der Vakzine zu gewinnen, mußte man die Bakteriologie der Pneumonie heranziehen. Es bestanden dabei Meinungsverschiedenheiten über die besten Untersuchungsmethoden: ob man eindeutige bakteriologische Ergebnisse durch Nasen-Rachenabstrich, Lungenpunktion in vivo oder postmortale Lungenuntersuchung erzielen könne (Dufourt [9], Marfan [24], Hay [17], Gundel [11], Meyer [26], Nassau [33], Neumann und Happe [34]). Die Forscher, welche die Vakzine zusammenstellten, richteten sich jeweils nach dem Befund ihrer eigenen bakteriologischen Untersuchungen und nahmen die Mikroben in die Vakzine auf, die sie für die häufigsten Erreger der Pneumonie hielten.

Uebereinstimmung herrscht über die dominierende Rolle des Pneumococcus bei etwa 45—50% aller Pneumonien (Marfan

[24] S. 341 ff.). (Nur Duchon [8] hält alle Mikroben, die man in pneumonischen Herden findet, für gleichmäßig pathogen.) Wir finden deshalb diesen Erreger in allen Impfstoffen, wie immer sie auch sonst zusammengesetzt sein mögen. Fast ebenso häufig begegnen wir in den verschiedenen Vakzinen dem Streptococcus, der nach den Feststellungen Dufourt's (9) die Pneumonien mit besonders schwerem Verlauf verursacht. (72% aller Streptokokken-Pneumonien verlaufen tötlich.) Gerade Dufourt aber hat den Streptococcus nicht in seine Vakzine aufgenommen, da er eine Immunisierung gegen diesen Erreger nicht für möglich hält. Der Häufigkeit nach an dritter Stelle folgt in der Zusammensetzung der Vakzine der Staphylococcus, obwohl man ihn bei den Punktionen in vivo selten gefunden hat; maßgebend für die Einführung des Staphylococcus (sowie übrigens des Micrococcus tetragenus) in die Vakzine war vor allem, daß man dadurch die häufig bei der kindlichen Bronchopneumonie auftretenden Haut- und Schleimhautaffektionen zu bekämpfen hoffte (Turner [45]). Der Influenzabazillus Pfeiffer, der in manchen Epidemien eine Rolle spielt (Hay [17]), und der Pyocyaneus werden öfter in die Vakzine mit einbezogen. Obwohl der Pyocyaneus in bronchopneumonischen Herden als Erreger nie gefunden worden ist, zeigte doch die Erfahrung, daß sein Vorhandensein in der Vakzine deren Wirksamkeit erhöht (Duchon [8]). Die Vakzine von Weill-Dufourt unterscheidet sich von anderen besonders durch den Enterococcus, auf dessen häufigeres Vorkommen als Erreger der Pneumonie Dufourt als erster aufmerksam gemacht hat (Dufourt, Barbier, Rohmer). Vereinzelnt werden z. B. das Bacterium cutis commune, das von Salimbeni manchmal gefunden wurde, (Marfan), der Friedländer-Bazillus (Stoltenberg), der Micrococcus catarrhalis (Duchon, Lambert), der Colibazillus (Duchon) und der Pseudo-Diphtheriebazillus (Samsoen und Dreyfus) bei der Zusammensetzung der Vakzine verwendet (Marfan [24]).

Eine besondere Stellung hinsichtlich der Pneumonie-Erreger nimmt Duchon (8) ein; er behauptet, daß der Diphtheriebazillus bei der Bronchopneumonie außerordentlich häufig vorkommt, auch wo er durch die üblichen Untersuchungsmethoden wie Nasen-Rachenabstrich nicht gefunden wird, und daß er einen oft unheilvollen Einfluß auf den Krankheitsverlauf ausübt. Ebenso betont Duchon, wie groß der Prozentsatz von Diphtheriebazillenträgern unter den an Bronchopneumonie erkrankten Kindern sei (vergl. Lesné [22]). Er hielt daher die Beimischung des Diphtheriebazillus zu seinem „Lysat-Vaccin" für unerläßlich. — Andere Forscher konnten Duchon's Befunde nicht bestätigen. Dufourt und Sédallian (9) nehmen das Vorkommen von Diphtheriebazillen nur bei postdiphtherischen Pneumonien an. Auch L. F. Meyer (26) hat bei eigenen Unter-

suchungen Diphtheriebazillen nicht gefunden. Lereboullet (7) scheint Duchon beizupflichten, indem er an die wiederholt beobachteten Fälle von „diphtéries larvées" beim Säugling erinnert (vergl. Grenet [10], Rohmer [7]). — Duchon benutzt ferner bei der Herstellung seines „Lysat"-Vaccin die Eigenart des Bazillus Pyocyaneus, Bakterienleiber aufzulösen und so die Endotoxine freizumachen; er glaubt damit, bei Verringerung der toxischen Eigenschaften der Vakzine, eine Steigerung der antigenbildenden Kraft zu erreichen.

Einen Ueberblick über die bekanntesten und meist angewandten Vakzine geben wir in folgender Zusammenstellung, aus der auch die Mengenverhältnisse der Keime ersichtlich sind.

Vakzine:
Weill-Dufourt (Turner [45])

400	Millionen	Pneumokokken (Typ I, II, III)
400	„	Enterokokken
200	„	Staphylokokken und Micrococ. tetragen.

Lysovakzine:
Duchon (8)

2,5	Milliarden	Pneumokokken
3,5	„	Streptokokken
10,0	„	Staphylokokken
7,5	„	Pfeifferbazillen
3,0	„	Microc. catarrh.
2,5	„	Colibazillen
2,5	„	Diphtheriebazillen

Vakzine:
Salimbeni (Marfan [24])

3	Milliarden	Pneumokokken
3	„	Streptokokken
3	„	Staphylokokken
1,5	„	Pyocyaneusbazillen
1,5	„	Bact. cut. com.

Vakzine:
Minet (Marfan [24])

100	Millionen	Pneumokokken
50	„	Streptokokken
350	„	Staphylokokken
100	„	Pyocyaneusbazillen

Vakzine:
Lambert (18)

100	Millionen	Pneumokokken
200	„	Pfeifferbazillen
100	„	Streptokokken
200	„	Microc. catarrh.
200	„	Staphylococcus aur.
200	„	„ alb.

Vakzine:
Wynn (46)

100	Millionen	Pneumokokken
100	„	Streptokokken
100	„	Pfeifferbazillen

Wir übergehen hier die Einzelheiten über die Zusätze und Sterilisierungsarten. Einige Beispiele von Dosierungsmethoden sind aus folgender Tabelle ersichtlich. Zur Ergänzung verweisen wir auf die zitierten Arbeiten.

	Dufourt	Duchon	Minet
Menge des Impfstoffes	½-1 ccm subcutan	1 ccm subcutan	1/5-1/2 ccm subcutan
Dauer der Vakzinierung	bis zum Fieberabfall	bis zum 15. Tage	—
Anwendungsmodi	bis zum 3. Tage ½ ccm, nach dem 3. Tage 1 ccm	bis zum Fieberabfall täglich 1 ccm, ab da jeden 2. Tag 1ccm, am 1. Tage außerdem Diphtherie-Serum	jeden Tag odei jeden 2. Tag ber Kindern unter 1/2 Jahr 1/5 ccm v. 1/2-2 Jhr. 1/4 „ v. 2-7 „ 1/3 „ v. 7-10 „ 1/2 „

	Salimbeni (prophylakt. Vakzin.)	Salimbeni (therap. Vakzin.)	Lambert
Menge des Impfstoffes	½-2 ccm subcutan	1/2-2 ccm subcutan	1,5 ccm intramusk.
Dauer der Vakzinierung	bis zur 6. Injektion	bis zur 10. Injektion	—
Anwendungsmodi	1. Tag ½ ccm 2. „ 1 „ 3. „ 1½ „ 4.-6. „ 2 „	1. Tag 1/2 ccm 2. „ 1 „ 3. „ 1½ „ 4.-6. „ 2 „ ab da jed. 2. Tag 2 „	6 stündlich, solange die Temperatur über 99° F ist, dann 12 stündl. dann 24 stündl.

Die Vakzination hatte in zwei Richtungen ihren Wert zu erweisen: als Schutzimpfung zur Verhütung, als Heilmittel zur Bekämpfung der Pneumonie. Tierversuche, von denen z. B. Zinsser (47) berichtet, ließen eine prophylaktische Vakzination gegen Pneumonie aussichtsreich erscheinen. Goodner gab Kaninchen zuerst eine prophylaktische Injektion von Typ I-Pneumokokkenvakzine; 5 Tage später injizierte er ihnen eine sonst tötliche Pneumokokkendosis, die nun keinerlei Krankheitserscheinungen hervorrief. Umgekehrt aber konnte er bei Kaninchen den Krankheitsverlauf nicht mehr beeinflussen, wenn er die Impfung nach Ausbruch der Krankheit machte. Auch Goodner ([11] S. 215) hält für erwiesen, daß man Tiere durch aktive Immunisierung vor nachfolgenden Pneumokokkeninfektionen schützen kann. Als erfolgreiche prophylaktische Versuche bei menschlichen Pneumonien führt er an: Riddervold's Versuche in Norwegen, Lister's Pneumokokkenschutzimpfungen in Südafrika und vor allem die Vakzinationen gegen Bronchopneumonie, die Samsoen und Dreyfus (39) bei Kindern vornahmen.

Größere Erfahrung mit antikatarrhalischer Vakzine sammelte Stoltenberg (40): Sämtliche fieberfreien Kinder wurden sofort nach Ankunft auf der Abteilung geimpft, und die prophylaktische

Vakzination erwies sich als guter Schutz gegen grippale Infekte. Im Anschluß an Stoltenberg's Versuche im Hospital hat Lichtenstein (41) mit Erfolg in der Privatpraxis prophylaktisch vakziniert (Park, Davis-Vakzine). Marfan (24) wandte verschiedene Vakzine (Salimbeni, Duchon u. a.) prophylaktisch und therapeutisch an, und zwar prophylaktisch bei allen Kindern, die eine zur Bronchopneumonie disponierende Krankheit wie Masern, Keuchhusten, Diphtherie oder eine andere akute Infektionskrankheit hatten. Wie er die Ergebnisse bewertet, geht aus mehrfachen Aeußerungen hervor, z. B. über die Vakzine von Salimbeni: «Quant à son action elle nous a paru surtout préventive. L'action curative nous a paru moins évidente.» (S. 397); und über Duchon's Lysat-Vaccin: «Son pouvoir préventif nous a paru incontestable, quoique relatif. Son pouvoir curatif nous a paru incomplet et inconstant.» (S. 399.) Zusammenfassend tritt Marfan dafür ein, im Hospital die eine oder andere Vakzine zu benutzen, um nach Möglichkeit der Bronchopneumonie zuvorzukommen. Aehnlich wie Marfan glaubt Taillens (7) nicht an eine Veränderung der Prognose der Pneumonie durch therapeutische Vakzination und erwägt die Möglichkeit besserer Erfolge bei prophylaktischer Anwendung. Auch Barr (46) glaubt, die Chance einer vorbeugenden Impfung benutzen zu müssen: "Prevention is better than cure." (Vergl. Beutter, Cassoute [7], Hay [17], Nassau [33], Neumann und Happe [34]).

Soweit man nicht durch wirksame Prophylaxe den Ausbruch der Krankheit verhindern konnte, war man bestrebt, durch möglichst frühzeitige Vakzination die Dauer der Krankheit abzukürzen und ihre Schwere zu mildern. Man konnte auf diese Weise gewissermaßen eine Prophylaxe innerhalb der Therapie treiben. Wynn (46), der sich besonders für diese Frühbehandlung einsetzt, gibt dafür folgende Begründung: er geht von der Tatsache aus, daß erst etwa 4 Tage nach Beginn der Pneumonie Antikörper im Blute auftreten, so daß zwischen der Infektion und der Sensibilisierung durch die Antikörper ein Intervall entsteht. Gerade in diesem Zeitraum zu vakzinieren, ist für den Erfolg der Impfung von größter Wichtigkeit. Man bewirkt dadurch, daß früh genug eine starke Antikörperbildung vor sich geht; die Antikörperkurve überflügelt dann die Intoxikationskurve, noch ehe sich die Toxine in gefährlicher Menge in den Zellen verankert haben (vergl. Gundel [11] S. 227). Durch dieses rechtzeitige Eingreifen sichert man sich einen Ueberblick über den Krankheitsverlauf und erzielt bessere Resultate. Von Wynn's an Pneumonie erkrankten Patienten erreichten normale Temperaturen:

83% der am 1. Tage Vakzinierten nach 24 Stunden
100% „ „ 1. Tage „ „ 48 „

57% der am 2. Tage Vakzinierten nach 24 Stunden
93% „ „ 2. Tage „ „ 48 „
100% „ „ 2. Tage „ „ 72 „
20% der am 3. Tage Vakzinierten nach 24 Stunden
60% „ „ 3. Tage „ „ 48 „
73% „ „ 3. Tage „ „ 72 „

Mit eindringlichen Worten gibt Wynn seiner Forderung nach Frühbehandlung Ausdruck: "I would urge that pneumonia be regarded as an acute emergency, demanding as prompt action as an acute surgical emergency such as an perforated ulcer. Our plan should be "strike early und strike hard"." Lambert ([18] vergl. Sutton [42]) hatte erheblich günstigere Ergebnisse, wenn er die Vakzine in den ersten 48 Stunden spritzte; immer konnte er feststellen, daß es für den Erfolg der Therapie ausschlaggebend war, ob sie früh oder spät angewandt wurde. Hay (17) hält jede Vakzination, die später als am dritten Tage nach Krankheitsbeginn vorgenommen wird, für wirkungslos.

Die französischen Pädiater sind ebenfalls von der Wichtigkeit der Frühbehandlung überzeugt (Congrès [7]); manche von ihnen wenden gegen die Vakzinetherapie grundsätzlich ein, sie wirke nicht schnell genug, um noch entscheidenden Einfluß auf den Krankheitsverlauf zu haben und leiten daraus die Notwendigkeit ab, passive und aktive Immunisierung zu kombinieren. Hier sind in erster Linie Duchon (8) und diejenigen Autoren zu nennen, die sich in Theorie und Praxis ihm anschließen: Marfan (24), Lesné (22), Grenet (10), Samsoen und Dreyfus (39). — Duchon gibt gleich am ersten Tage neben seinem Lysat-Vaccin eine hohe Dosis Diphtherieserum und erzielt erst in dieser Verbindung deutliche Erfolge. Dufourt (9) wendet gegen Streptokokken-Pneumonien, bei denen die aktive Immunisierung versagt, Streptokokken-Serum an. D'Oelsnitz und Barbier (7) berichten nach kombinierter Anwendung von Serum (Streptokokken- und Pneumokokkenserum) und Vakzine von guten Resultaten (vergl. Gundel [11] S. 248). Versuche, die Pneumonie mit der schnellwirkenden passiven Immunisierung zu bekämpfen, hatten sich den französischen Kinderärzten nicht bewährt. Nicht nur, daß der Erfolg der Streptokokken- und Pneumokokken-Sera unsicher war, sahen Autoren wie Grenet (10) und Marfan ([24] S. 395) häufig Schäden dieser Therapie.

Dagegen ist es gerade ein besonderer Vorzug der Behandlung mit Vakzinen, daß sie keine schädlichen Nebenwirkungen hervorrufen. Lambert (18) sah nach seinen Vakzinationen niemals einen anaphylaktischen Choc und keinen Temperaturanstieg. Marfan ([24] S. 397 ff.) hat bei Anwendung verschiedener Vakzine (Salimbeni, Minet, Dufourt, Duchon) keine ernsteren Nebenerscheinungen beobachtet; er fand niemals eine

Allgemeinreaktion, nur gelegentlich an der Injektionsstelle eine vorübergehende Rötung, Schwellung und Schmerzhaftigkeit. Mit besonderem Nachdruck weist Duchon (8) auf die vollkommene Unschädlichkeit seiner Lysovakzine hin, welche durch die Fermentwirkung der Pyocyanase ihrer Giftigkeit beraubt sei. Dufourt (45) sah manchmal bei proteinüberempfindlichen Kindern das Auftreten einer Urticaria oder einer lokalen Rötung. Nach der Ansicht Wynn's (46) kommen nur Allergiker und sensibilisierte Patienten nach der Vakzination in eine Phase herabgesetzter Immunität; daher braucht man diese Reaktion im allgemeinen nicht zu befürchten. D'Oelsnitz (7) beobachtete dementsprechend auch keine unangenehmen Nebenwirkungen mehr, als er Kinder mit Asthma, Ekzem, Tuberkulose und dergleichen von der Impfung ausschloß. Als sensibilisiert muß man auch solche Kinder betrachten, die zur Zeit einer prophylaktisch gedachten Vakzination bereits einen katarrhalischen Infekt haben (Lichtenstein [41]). Aus diesem Grunde wählte Stoltenberg (40) für seine Grippeschutzimpfung nach Möglichkeit infektfreie Kinder aus; wurde aber doch einmal ein Kind mit schon bestehendem leichten Infekt geimpft, so konnte man anhaltende Fieberperioden mit Temperaturanstieg bis zu 39 und 40° beobachten.

Wie aus dem eben Gesagten hervorgeht, wird die ärztliche Grundforderung des „nil nocere" bei Anwendung der Vakzinationsmethode durchaus gewahrt. Darüber hinaus berichten die meisten Autoren über einen günstigen Einfluß der Behandlung auf den klinischen Verlauf der Pneumonie. Die Temperatur sinkt, Pulsfrequenz und Atembeschleunigung nehmen ab, — die Krankheit verläuft in wesentlich milderen Formen. Marfan (S. 397 ff.) teilt entsprechende Erfahrungen Dufourt's mit: vom dritten zum vierten Tag nach der Vakzination senkten sich die Temperaturen, die Atemnot wurde geringer, der Appetit kam wieder. Er selbst beobachtete nach Anwendung der Salimbeni-Vakzine in manchen Fällen Fieberabfall, Besserung des Allgemeinbefindens und der lokalen Symptome, konnte aber in anderen Fällen nicht die mindeste Veränderung im Krankheitsablauf konstatieren. Ueber die klinische Wirkung des Lysatvaccin (Duchon) berichtet Marfan: vom 4. bis 9. Tage meist lytischer Temperaturabfall, kein Auftreten neuer Herde, Besserung des Allgemeinzustandes; die Dyspnoe verschwindet am langsamsten, die Nasenflügelatmung überdauert oft den Fieberabfall. Das gleichzeitige Auftreten einer Otitis oder einer Diphtherie kann die günstige Entwicklung des Krankheitsablaufs zwar verzögern aber nicht hindern. Eine sonst sehr häufige Komplikation, das Pleuraempyem, wurde nur noch ausnahmsweise gesehen. —

Um die Bedeutung des Vakzinationsproblems richtig einzuschätzen, muß man auch den Einfluß des Milieus auf den Verlauf der kindlichen Pneumonie berücksichtigen. Immer wie-

der hat man beobachtet, daß die Bronchopneumonie im Privathause weniger schwer verläuft als in den Hospitälern, vorausgesetzt, daß die häuslichen Bedingungen einigermaßen günstig sind (Marfan [24], Nassau [33]). Auch L. F. Meyer (26) spricht an Hand von statistischem Material von der oft verhängnisvollen Auswirkung der Pneumonie in Krankenhäusern. Entsprechend sind die therapeutischen Erfolge in der Privatpraxis besser als im Hospital, wie Minet (7) durch eine Gegenüberstellung seiner Vakzinationsergebnisse eindeutig zeigen konnte (94% : 72% Heilungen).

Der Nachteil des Krankenhausmilieus liegt in der erhöhten Ansteckungsgefahr; Duchon und Lesné weisen auf die große Anzahl von Diphtheriebazillenträgern in Hospitälern und in übervölkertem Milieu hin (vergl. Gundel [11] S. 166). Marfan (S. 386, 347) erinnert daran, daß die Virulenz der Mikroben im Hospital gesteigert sei, da sie dort durch so viele Organismen hindurchgingen. Hauptsächlich aber kommen im Krankenhaus alle die Krankheiten zusammen, die einen besonders günstigen Nährboden für die Ansiedelung von Pneumokokken und Streptokokken in den oberen Luftwegen bilden, wie Masern, Keuchhusten, Grippe, Diphtherie. Unter diesen Umständen muß man bestrebt sein, die gefährdeten Kinder in weit höherem Maße, als es bisher geschah, zu isolieren, andererseits erscheint hier die prophylaktische Vakzination besonders wünschenswert (vergl. Nassau [33]).

Die Ergebnisse der verschiedenen Vakzinationsversuche zeigen zum größten Teil ein deutliches Absinken der Mortalitätsziffern gegenüber denen bei der symptomatischen, sogenannten klassischen Behandlungsweise der Pneumonie. Wir geben in folgendem Beispiele aus dem übrigens oft recht unzureichenden statistischen Material, ohne an dieser Stelle noch einmal auf Einzelheiten der Methode einzugehen, die wir in anderem Zusammenhang schon besprochen haben.

Bei Anwendung von	Zahl d. Fälle	Alter d. Kinder	Superinfektionen	Mortalität	Autoren
Klass. Behandlung	26	—	—	65 %	Dufourt (45)
Vakz.: Weill-Dufourt	26	—	—	31 %	
Klass. Behandlung	—	—	—	65 %	Grenet (10)
Vakz.: Weill-Dufourt	—	—	—	28 %	
Klass. Behandlung	—	—	—	50-60 %	Péhu-Dufourt
Vakz.: Weill-Dufourt	—	unt. 2 Jhr.	—	30 %	(7)
		üb. 2 Jhr.	—	18 %	
Klass. Behandlung	—	—	—	49,9 %	Rohmer (7)
Vakz.: Weill-Dufourt	—	—	—	25,2 %	
Klass. Behandlung	—	—	—	64 %	Beutter
Vakz.: Minet		Säugl. u.			
Ranque u. Senez		Kind. unt.			
Weill-Dufourt	—	3 Jahre	—	25 %	
Klass. Behandlung	—	—	Broncho-	68 %	
Vakz.: Minet			pneumo-		
Ranque u. Senez			nie nach		
Weill-Dufourt	—	—	Grippe	24 %	
Klass. Behandlung	—	—	Broncho-	54 %	
Vakz.: Minet			pneumo-		
Ranque u. Senez			nie nach		
Weill-Dufourt	—	—	Masern	42 %	
Klass. Behandlung	—	—	—	80 %	Duchon (8)
Lysat-Vaccin: Duchon	—	Säug-	—	60 %	
Lysat-Vaccin: Duchon		linge			
und Diphtherieserum	—	—	—	26 %	
Klass. Behandlung	—	—	—	75-83 %	Grenet (10)
Lysat-Vaccin: Duchon	—	—	—	22,2 %	
Klass. Behandlung	222	—	—	82 %	Lesné (22)
Vakz.: Weill-Dufourt					
Ranque u. Senez	187	—	—	59 %	
Duchon					
Diphtherieserum allein	—	—	Broncho-	82 %	
Lysat-Vaccin und			pn. mit		
Diphtherieserum	—	—	klin.	28 %	
			Diphther.		
Klass. Behandlung	—	—	Broncho-	74 %	
Lysat-Vaccin allein	—	—	pn. ohne	64 %	
Lysat-Vaccin und			klin.		
Diphtherieserum	—	—	Diphther.	61 %	
Klass. Behandlung	—	—	—	40,5 %	Lambert (18)
Vakz.: Lambert	—	—	—	21,2 %	

Neben diesen zahlenmäßigen Angaben liegen eine Reihe teils lobender, teils zurückhaltender und einschränkender Aeußerungen über die Resultate der Vakzinationen vor. Auf dem Lausanner

Kongreß (7) erklärte Grenet in seinem Schlußwort, die größere Zahl der Heilungen pneumoniekranker Kinder seit Anwendung der Vakzine entscheide über den Wert der Methode; die besten Ergebnisse habe man mit Weill-Dufourt- und Duchon-Vakzine, günstige Ergebnisse bei allen Vakzinationen erhalten. Lereboullet (20) faßt seine Erfahrungen dahin zusammen, die Vakzinetherapie scheine bei subakuten und lange sich hinziehenden Erkrankungen nützlich zu sein. Barbier sah in verzweifelten Fällen oft Erfolge; Cassoute hatte bei prophylaktischer Anwendung schlechte Resultate, die er auf die mangelnde Immunisierbarkeit der Säuglinge zurückführt. Plumier fand nach Anwendung von Weill-Dufourt-Vakzine bei Kindern im Alter von 6 Monaten bis 3 Jahren keinen Fortschritt im Vergleich zu früheren Jahren. Im allgemeinen hält man die Vakzinationsmethode für aussichtsreich, besonders wenn sie noch vervollkommnet wird. Das abschließende Urteil des englischen Arztes Wynn (46) lautet: „In vaccine therapy, therefore, I consider that we have a weapon which can be applied promptly and effectively, and which, if used on a large scale, would help to reduce the very high mortality from pneumonia." Bei aller Anerkennung der von den französischen Pädiatern schon erzielten Erfolge mahnt Marfan (S. 401), die Vakzination nur als Hilfsmedikation der alten klassischen unspezifischen Therapie zu betrachten: „Les incertitudes qui entourent cette médication bactérienne . . . nous font un devoir de ne l'employer que comme un moyen auxiliaire et de ne point la substituer aux autres médications, à celles dont une longue expérience a montré, sinon l'héroique efficacité qu'on attend d'une médication spécifique, tout au moins la bienfaisance et l'utilité." (Vergl. Lereboullet [7]).

Von einer anderen Seite her gehen die deutschen Arbeiten an die Vakzinationsfrage heran.*) Hier ist man vor allem bemüht, sich über die Pneumokokkentypen-Verteilung und über die immunbiologischen Voraussetzungen bei den Pneumokokken-Infektionen Klarheit zu verschaffen.

Untersuchungen amerikanischer und deutscher Forscher über die Differenzierung der Pneumokokkenstämme haben ergeben, daß sich neben drei sogenannten fixen Typen I, II, III eine Sammelgruppe IV oder X unterscheiden läßt, die noch weiter — vorläufig bis zu Typ XXXII — aufgeteilt werden konnte. Nach Gundel sind die Typen I und II die virulentesten Pneumokokken; sie haben überragende Bedeutung als Erreger der klassischen lobären Pneumonie und des metapneumonischen Empyems. Bei Gesunden sind die Typen I und II überaus selten. Typ III

*) Wir folgen in diesem Abschnitt hauptsächlich den Arbeiten von Gundel (11, 12) und Gundel-Schaefer (14).

weicht als Pneumococcus mucosus von den beiden ersten Typen ab. Er ist ebenfalls hochvirulent. Man findet ihn bei Gesunden schon etwas häufiger als die Typen I und II aber weniger häufig als die Gruppe X, welche außerordentlich weit verbreitet ist. Zur Gruppe X rechnet man alle Pneumokokkenstämme, die nicht durch die Immunsera der drei fixen Typen agglutiniert werden. Die im allgemeinen schwach virulenten Pneumokokken der Gruppe X sind die Erreger der herdförmigen Pneumonie. Die pathogenen Eigenschaften der einzelnen Pneumokokkentypen gelten grundsätzlich ebenso bei Kindern wie bei Erwachsenen. Nur ist im frühen Kindesalter die lobäre Pneumonie äußerst selten; sie kommt bis zum 5. Lebensmonat gar nicht und kaum vor dem 3. Lebensjahre vor. Die Pneumonieform des Säuglings- und Kleinkindesalters ist die Bronchopneumonie. (Manche Autoren u. a. L. F. Meyer (27) betrachten die Uebergänge zwischen beiden Formen der Pneumonie als fließend. In den angeführten ausländischen Arbeiten wird die Unterscheidung zwischen kruppöser und Bronchopneumonie fast nie gemacht.) Die Untersuchungen über die Typverteilung bei den Pneumonien des Kindesalters sind noch im Gange. Während man anfangs ausschließlich Pneumokokkentypen der Gruppe X fand (Rachenabstrichmethode), berichten Neumann und Happe (34) sowie Gundel und Schaefer bei veränderter Untersuchungsmethode (Lungenpunktion) auch von Typ I- und II-Befunden bei Säuglingen und Kleinkindern.

Hinsichtlich der Vakzinationsfrage ist das immunbiologische Verhalten dieser Altersklasse besonders bedeutsam. Die Tatsache, daß die Säuglingspneumonie um die Halbjahrswende ihre Prädilektionszeit hat, erklären L. F. Meyer (26) und Nassau (31, 32, 33) folgendermaßen: Bis zu diesem Zeitpunkt besitzen die Säuglinge von der Mutter her einen angeborenen Vorrat von Pneumokokkenantitoxinen, der sie gegen Pneumokokkeninfektionen schützt. Dieser Schutz verliert sich nach dem ersten Halbjahr und wird erst allmählich wieder neu erworben (vergl. hierzu die Hautreaktionsprobe von v. Gutfeld und Nassau (Nassau 31, 32), bei der sich nach intrakutaner Injektion einer Pneumokokkenaufschwemmung ein ständiges prozentuales Ansteigen der positiven Reaktionen bis zum Ende des vierten Lebensquartals ergab.) Nach Untersuchungen von Gundel und Schaefer finden sich normalerweise im Serum von Säuglingen und Kleinkindern keine Schutzstoffe; erst nach Infektion durch die Typen I und II, die — wie schon erwähnt — in diesem Alter sehr selten sind, bilden sich typenspezifische Antikörper. Hingegen konnten bisher noch keine sicheren Feststellungen über das Auftreten von spezifischen Schutzstoffen nach Infektionen durch Pneumokokken der Gruppe X gemacht werden; wegen der meist schwachen Virulenz dieser Stämme sind die Untersuchungen darüber sehr erschwert. Um

sich von der Immunitätslage im frühen Kindesalter ein vollständigeres Bild zu machen, versuchten Gundel und Schaefer durch Impfung mit einer Pneumokokkenvakzine das Auftreten von Schutzkörpern hervorzurufen. Es gelang, bei älteren Säuglingen und Kleinkindern durch intensive Schutzimpfung mit einer Typ I-Vakzine spezifische Antikörper im Serum zu erzeugen. Bei Säuglingen bis zum dritten Lebensquartal wurden auch dann niemals Schutzstoffe beobachtet. Im allgemeinen ergibt sich als Resultat, daß im Gegensatz zu Erwachsenen und älteren Kindern Säuglinge und Kinder bis zum zweiten Lebensjahre schlechte Immunstoffbildner sind. Diese Feststellung in Verbindung mit der Tatsache des seltenen Vorkommens von Typ I- und II-Infektionen bei dieser Altersstufe veranlaßt Gundel zu der Schlußfolgerung, „daß Schutzimpfungsmaßnahmen zumindest auf dem bisherigen Wege und mit den bisher gewählten Typen I und II wahrscheinlich relativ wenig Wert haben."

Als Neumann und Happe (34) 1928, einige Jahre vor Gundels Veröffentlichungen, ihren Pneumokokken-Schutzimpfungsversuch gegen Säuglingspneumonie mit Typ I-Vakzine machten, waren sie sich darüber klar, daß es sich hierbei nur um einen „ersten Tastversuch" handeln konnte. Sie wählten eine Typ I-Vakzine, weil sie bei vier Untersuchungen von Pneumokokkenstämmen viermal die Zugehörigkeit zu Typ I gefunden hatten. Tierversuche und Versuche am Menschen hatten gelehrt, daß die immunisierende Wirkung einer Pneumokokkenvakzine hauptsächlich eine typenspezifische ist. Unter dieser Voraussetzung war ihr Arbeitsfeld von vornherein bewußt eingeschränkt. Die Frage, die Neumann und Happe zunächst nur klären wollten, war: Haben wir den Pneumokokkentyp I als Erreger der Pneumonie bei den vakzinierten Kindern ausgeschaltet. Dieser Nachweis gelang nicht, da die Erreger zum größten Teil nicht ermittelt werden konnten; unter den ermittelten Erregern waren jedenfalls keine Pneumokokken Typ I. Es blieb also weiter die Möglichkeit einer erfolgreichen aktiven Immunisierung gegen die Säuglingspneumonie bestehen. Eine zur Prophylaxe auf breiterer Grundlage geeignete Vakzine — so schließen Neumann und Happe — müsse aber sicher eine polyvalente Vakzine sein, die alle als Erreger der Säuglingspneumonie in Betracht kommenden Keime enthalte.

Dieser von Neumann und Happe im Waisenhaus und Kinderasyl der Stadt Berlin begonnene prophylaktische Vakzinationsversuch wurde dort bis zum Jahre 1932 fortgesetzt, und zwar wandte man eine aus den Pneumokokkentypen I und II zusammengesetzte Vakzine an. Es wurden in Abständen von je 7 Tagen 3 subcutane Injektionen gemacht, die folgendermaßen dosiert waren:

1. Injektion 100 Millionen Pneumokokken Typ I
100 „ „ „ II (¼ ccm)

2. Injektion 100 Millionen Pneumokokken Typ I
   100 „ „ „ II (¼ ccm)
3. Injektion 200 Millionen Pneumokokken Typ I
   200 „ „ „ II (½ ccm)

Schädliche Nebenwirkungen der Vakzination wurden nicht beobachtet; gelegentlich traten Infiltrationen und Rötungen oder geringe Fiebersteigerungen auf (vergl. Neumann und Happe [34]). Zur Feststellung der Erreger der Bronchopneumonien machte man neben Nasen-Rachenabstrichen Lungenpunktionen in vivo oder post mortem. Unter den Säuglingen, die während dieses Zeitraumes im Waisenhaus an Pneumonie erkrankten, waren sowohl vakzinierte wie nicht vakzinierte. Aus beiden Kategorien werden in der vorliegenden Arbeit je 20 Kinder gegenübergestellt. Wir wählten von den nicht vakzinierten nur die Kinder, die mindestens vier Wochen auf der Station waren, und schlossen von den vakzinierten solche Kinder aus, bei denen die Bronchopneumonie schon wenige Tage nach der letzten Vakzineinjektion, also noch vor der Entwicklung der vollen Immunität begann.

20 unvakzinierte Säuglinge.	**20 vakzinierte Säuglinge.**
Durchschnitt der Aufenthaltsdauer bei jedem Säugling:	
18,5 Wochen	20 Wochen
Durchschnitt der Krankheitsdauer bei jedem Säugling:	
9,3 Tage	7,8 Tage
Durchschnitt der Fieberdauer über 38° bei jedem Säugling:	
7 Tage	6,7 Tage
Zahl der Heilungen:	
10 = 50 %	11 = 55 %
Zahl der Todesfälle:	
10 = 50 %	9 = 45 %

Heilungen und Todesfälle im Zusammenhang mit den Erregerbefunden:

Bei Befund von:	geheilt:	gest.:	Bei Befund von:	geheilt:	gest.:
Streptokokken	1	—	Pneumok. Gruppe X	—	2
Strept. viridans	—	1	Streptokokken	1	—
Staphyl. aureus	—	2	Staphyl. aureus	1	3
Pneumok. u. Strept.	1	—	Staphyl. aureus und hämolyt. Strept.	—	1
Pneumok., Strept. u. Staphyl. aureus	1	—			
Strept., Staphyl. albus und aureus	1	—			
Steril	1	—	Steril	4	—
Erreger nicht ermittelt	5	7	Erreger nicht ermittelt	5	3

Verteilung nach Lebensquartalen.

Erkrankungen im:		Erkrankungen im:	
I. Lebensquartal	7	I. Lebensquartal	4
II. „	6	II. „	11
III. „	5	III. „	4
IV. „	2	IV. „	1

Verteilung nach Jahresquartalen.
Erkrankungen im:

I.	Jahresquartal	9	I.	Jahresquartal	11
II.	„	5	II.	„	5
III.	„	5	III.	„	0
IV.	„	1	IV.	„	4

Diese Uebersicht zeigt, daß die Schutzimpfung offenbar ohne Einfluß auf die Pneumonie der Säuglinge geblieben ist. Die geringfügigen Abweichungen, die zwischen den beiden Gruppen bestehen, sind als Zufallsergebnisse zu betrachten. Auch der Ueberblick über die Verteilung der Pneumonien auf Lebensmonate und Jahreszeiten läßt nur die üblichen Schwankungen erkennen. Die Pneumokokken-Typen I und II wurden weder bei den vakzinierten noch bei den unvakzinierten Säuglingen gefunden. Auch daraus läßt sich kein Schluß auf die Vakzination ziehen, da diese beiden Typen, wie schon erwähnt, im frühen Kindesalter ohnehin sehr selten vorkommen. Sofern man überhaupt Pneumokokken als Erreger der Pneumonie fand, (nur zweimal, und zwar bei den Vakzinierten) handelte es sich um Stämme der Gruppe X. Die Verschiedenartigkeit der Erreger, die die bakteriologischen Befunde zeigen, weist auf die Unzulänglichkeit einer nur aus Pneumokokken bestehenden Vakzine hin.

Gleichzeitig haben wir diesen Vakzinationsversuch noch nach einer anderen Richtung ausgewertet. Wir wollten feststellen, ob die prophylaktisch angewandte Vakzine auf Entstehen und Verlauf anderer Infektionen, bei denen der Pneumococcus auch eine Rolle spielt, irgendeinen Einfluß ausübt. Zu diesem Zweck verglichen wir Kurven und Krankengeschichten von 30 vakzinierten und 30 nichtvakzinierten Säuglingen und erhielten folgende Vergleichszahlen:

30 unvakzinierte Säuglinge.						**30 vakzinierte Säuglinge.**					
Durchschnitt der Aufenthaltsdauer bei jedem Säugling:											
13,3 Wochen						18,4 Wochen					
Index infectiosus*) der einzelnen Säuglinge:											
1	0	11	0,5	21	1,5	1	0	11	0,9	21	2,1
2	0	12	0,5	22	2,0	2	0	12	0,9	22	2,8
3	0	13	1,0	23	2,0	3	0	13	1,0	23	2,8
4	0	14	1,0	24	2,8	4	0	14	1,0	24	2,8
5	0	15	1,0	25	3,1	5	0,3	15	1,0	25	3,0
6	0	16	1,3	26	3,2	6	0,6	16	1,0	26	3,0
7	0	17	1,3	27	3,5	7	0,6	17	1,0	27	3,1
8	0	18	1,3	28	3,5	8	0,6	8	1,2	28	3,2
9	0	19	1,3	29	3,5	9	0,8	19	1,3	29	3,5
10	0	20	1,5	30	4,5	10	0,9	20	1,8	30	5,8
durchschnittlich = 1,3						**durchschnittlich** = 1,6					

*) Der Index infectiosus ist die Zahl, die angibt, wieviel Infekte ein Kind in dem Zeitraum von 100 Tagen gehabt hat (L. F. Meyer [25]).

30 unvakzinierte Säuglinge	30 vakzinierte Säuglinge
Fiebertage über 37,5°, berechnet auf 100 Tage:	
13,3 Tage	14,5 Tage
Fiebertage über 38°, berechnet auf 100 Tage:	
3,8 Tage	3,3 Tage

Verteilung der Infektschübe und der Fiebertage über 38° auf die Lebensquartale durchschnittlich bei jedem Säugling:

Lebensquartale	Infekte	Fiebertage über 38°	Lebensquartale	Infekte	Fiebertage über 38°
I.	0,2	0,5	I.	0,3	0,9
II.	0,5	1,8	II.	0,8	1,4
III.	0,2	0,7	III.	0,4	0,8
IV.	0,2	0,6	IV.	0,4	1,0

Häufigkeit der Erkrankungen an jedem einzelnen Infekt.

a) Bei den 30 unvakzinierten Säuglingen:

Infekte	1×	2×	3×	4×	5×	6×	7×	8×	9×	
Grippe	4	1	—	—	—	—	1	1	1	Säugl.
Bronchitis	8	1	—	—	—	—	—	—	—	„
Pharyngitis	2	3	1	1	1	1	—	—	—	„
Otitis	2	2	—	—	—	—	—	—	—	„
Angina	—	1	—	—	—	—	—	—	—	„
Schnupfen	3	—	—	—	—	—	—	—	—	„

Häufigkeit der Erkrankungen an jedem einzelnen Infekt.

b) bei den 30 vakzinierten Säuglingen:

Infekte	1×	2×	3×	4×	5×	6×	7×	
Grippe	5	2	2	3	2	1	—	Säuglinge
Bronchitis	5	2	1	—	1	—	—	„
Pharyngitis	3	5	1	—	—	—	—	„
Otitis	4	2	2	—	—	—	—	„
Angina	—	—	1	—	—	—	—	„
Schnupfen	9	2	2	1	—	—	1	„

Verteilung der Krankheitstage auf die einzelnen Infekte.

30 unvakzinierte Säuglinge.			30 vakzinierte Säuglinge.		
Infekte	Zahl d. erkr. Säuglinge	Krankheitstage	Infekte	Zahl d. erkr. Säuglinge	Krankheitstage
Grippe	8	9	Grippe	15	30
Bronchitis	9	20	Bronchitis	9	25
Pharyngitis	9	27	Pharyngitis	9	24
Otitis	4	11	Otitis	8	19
Angina	1	3	Angina	1	4
Schnupfen	3	11	Schnupfen	15	25

Aus allen diesen Angaben geht deutlich hervor, daß auch bei den Säuglingsinfektionen die Anwendung der Pneumokokkenvakzine wirkungslos geblieben ist.

Daß die Möglichkeit einer erfolgreichen Schutzimpfung gegen grippale Infektionen von Säuglingen und Kleinkindern gegeben ist, zeigt Stoltenbergs (40) Versuch, den wir schon öfter erwähnt haben. Stoltenberg impfte jedes fieber- und infektfreie Kind gleich nach Ankunft im Krankenhaus mit einer polyvalenten Vakzine, die folgendermaßen zusammengestellt war:

200 Millionen Pneumokokken Typ I, II, III
200 „ Staphylokokken
300 „ Pfeifferbazillen
100 „ Diploc. catarrh.
50 „ Friedlaenderbazillen
150 „ Streptokokken

3 subcutane Injektionen wurden mit je 4 Tagen Zwischenraum in steigenden Dosen gegeben: 1. Injektion 75—250 Millionen Mikroben, 2. Injektion 100—500 Millionen Mikroben, 3. Injektion 250—1000 Millionen Mikroben.

Kontrollperiode: Januar 1922 bis März 1925.

Vakzinierungsperiode: Oktober 1927 bis Mai 1931.

In der Kontrollperiode hatten 496 Kinder 438 Infekte
„ „ Vakzinationsperiode hatten 487 „ 118 „
„ „ Kontrollperiode war der Index infectiosus
für Kinder unter 1 Jahr: 2,35
„ „ über 1 Jahr: 1,62
„ „ Vakzinationsperiode war der Index infectiosus
für Kinder unter 1 Jahr: 0,49
„ „ über 1 Jahr: 0,76

Wenn wir uns, um zu einem Gesamturteil zu gelangen, noch einmal kurz vergegenwärtigen, welche Voraussetzungen für den Ausbau der Pneumonievakzination bestimmend waren, kommen wir zu folgendem Schluß: die Schwere der kindlichen Lungenentzündung, ihr — fast unausbleiblich scheinendes — gehäuftes Auftreten um die Winter- und Frühjahrswende, das häufige Versagen der symptomatischen Behandlungsweisen gaben die Veranlassung zu den Bemühungen, eine spezifisch-ätiologische Therapie und ganz besonders eine wirksame Prophylaxe zu schaffen. Die Versuche, die Vakzinationsmethode nach verschiedenen Seiten zu entwickeln, lassen trotz mancher Abweichungen im einzelnen gewisse übereinstimmende Richtlinien erkennen; z. B. ist die größere Zweckmäßigkeit der Anwendung einer polyvalenten Vakzine unumstritten. Für viele Teilfragen auf diesem Gebiet hat man die endgültige Lösung noch nicht gefunden. Gundels Urteil am Schluß seiner eingehenden Darstellung scheint uns Stand und Aussichten der Pneumonievakzination richtig zu kennzeichnen ([11] S. 229): „Wenn wir berücksichtigen, daß exakte wissenschaftliche Grundlagen für diese Therapie noch fehlen, dann sind die bis heute schon erreichten Erfolge als überraschend und beträchtlich zu bezeichnen. Sollte es gelingen, dieser Therapie die wissenschaftlichen Grundlagen zu schaffen, sollte es gelingen, durch den Nachweis exakter immunbiologischer Grundlagen eine Vereinheitlichung der Herstellung der Vakzine

und ihrer Dosierung, sowie möglichste Spezifität zu erreichen, dann ist meines Erachtens die Vakzinetherapie auch in Deutschland zur allgemeinen Einführung zu bringen . . .“

Inhaltsübersicht.

Folgende Punkte werden in dieser Arbeit behandelt: Ueberblick über die Geschichte der Pneumonievakzination. — Theoretische Vorfragen der Pneumonievakzination; Immunität. — Praktische Forderung einer spezifisch wirkenden Vakzine: a) Autovakzine, b) polyvalente oder monovalente Vakzine. — Zusammensetzung der Vakzine auf Grund der jeweiligen bakteriologischen Befunde. — Dosierungsmethoden. — Prophylaktische und therapeutische Vakzination. — Frühbehandlung. — Kombination von Vakzine- und Serumbehandlung. — Nebenerscheinungen der Vakzination. — Einfluß der Vakzination auf den klinischen Verlauf der Pneumonie. — Bedeutung der Vakzination für das Krankenhausmilieu. — Ergebnisse der Vakzination: a) zahlenmäßige Uebersicht (Mortalität), b) Urteile verschiedener Autoren. — Pneumokokkentypen und Pneumokokkenvakzine. — Der Säugling als Antigenbildner. — Schutzimpfungsversuch gegen Säuglingspneumonie mit Pneumokokken I-Vakzine (Neumann und Happe). — Schutzimpfungsversuch gegen Säuglingspneumonie mit Pneumokokken I- und II-Vakzine (Fortsetzung des Versuchs von Neumann und Happe). — Auswertung dieses Versuchs hinsichtlich des Einflusses der Pneumokokkenvakzine auf den Verlauf anderer Infekte. — Schutzimpfungsversuch gegen grippale Infekte des Säuglings- und Kleinkindesalters mit polyvalenter Vakzine (Stoltenberg). — Zusammenfassende Beurteilung der Vakzinationsmethode.

An dieser Stelle möchte ich Herrn Professor Dr. L. F. Meyer meinen ergebensten Dank für die Anregung zu dieser Arbeit, für die Ueberlassung des Materials und für seine freundliche Anteilnahme an der Durchführung aussprechen.

Literatur-Verzeichnis.

1. Baerthlein, K.: Die Autovakzinebehandlung der Pneumonie. Arb. Reichsgesundheitsamt 57, S. 681—689, 1926.
2. Barbier: siehe unter Congrès 7.
3. Barr: siehe unter Wynn 46.
4. Beutter: siehe unter Congrès 7.
5. Brinchmann: siehe unter Stoltenberg 41.
6. Cassoute: siehe unter Congrès 7.
7. Congrès Ve des pédiatres de langue française, Lausanne 1927. Presse méd. 1927 S. 1443 ff. Rapports et discussions: Barbier, Beutter, Cassoute, Dufourt und Sédallian, Grenet, Lereboullet, Lesné, Marquézy, Héraux und Stieffel, Minet, D'Oelsnitz, Péhu-Dufourt, Plumier-Clermont und Garot, Rohmer und Jean Brusset, Taillens.
8. Duchon, L.: La lyso-vaccinothérapie des broncho-pneumonies. Précisions sur le rôle du bacille de la diphtérie. Presse méd. 1929 S. 203—206.
9. Dufourt, A., und Sédallian, P.: L'étiologie et la prophylaxie des broncho-pneumonies. Presse méd. 1927, S. 1443. (Siehe auch unter Turner 45.)
10. Grenet, H.: Traitements spécifiques des broncho-pneumonies infantiles. Presse méd. 1927, S. 1444.
11. Gundel, M.: Die Bakteriologie, Epidemiologie und spezifische Therapie der Pneumokokkeninfektionen des Menschen unter besonderer Berücksichtigung der Pneumonie. Ergebnisse der Hygiene, Bakteriologie, Immunitätsforschung und experimentellen Therapie. Bd. XII 1931, S. 1—253.
12. Gundel, M.: Immunbiologische Studien über Pneumokokkeninfektionen. Zeitschrift für Immunitätsforschung. Bd. 73, Heft 3/4 1931, S. 193—219.
13. Gundel, M., und H. Linden: Bakteriologische Untersuchungen an Leichenlungen unter besonderer Berücksichtigung ihrer Bedeutung für das Pneumonieproblem. Zeitschr. f. Hygiene und Infektionskrankheiten Bd. 112, Heft 4 1931, S. 623—645.
14. Gundel, M., und W. Schäfer: Experimentelle Untersuchungen über die Pneumokokkeninfektionen des Kindesalters. Zeitschr. f. Kinderheilkunde, Bd. 52, Heft 2 1932, S. 269—291.
15. Gundel, M., und F. K. Th. Schwarz: Studien über die Bakterienflora der oberen Atmungswege Neugeborener unter besonderer Berücksichtigung ihrer Bedeutung für das Pneumonieproblem. Zeitschr. für Hygiene und Infektionskrankheiten, Bd. 113, Heft 2 und 3, 1932, S. 411—436.

16. Gundel, M., und F. K. Th. Schwarz: Ueber die Typendifferenzierung und Epidemiologie der Gruppe X der Pneumokokken. Zeitschr. f. Hygiene und Infektionskrankheiten, Bd. 113, Heft 2 u. 3 1932, S. 498—522.

17. Hay, I.: The treatment of acute lobar Pneumonia. British Medical Association, Edinbourgh, Sept. 1927, S. 477—478.

18. Lambert, A.: Use of Mixed Stock Vaccines in Pneumonia. The Journal of the American Medical Association, Volume 87, 1926, S. 56.

19. Lereboullet: siehe unter Congrès 7.

20. Lereboullet, P., und Fr. Saint Girons: Traitement d. broncho-pneumonies du nourrisson. Paris Méd. Jg. 18 No. 7, 1928, S. 170—172.

21. Lereboullet, P.: Traitement des broncho-pneumonies du premier âge. Paris Méd. 1932, S. 76—83.

22. Lesné, E., Marquézy, Héraux und Stieffel: La Thérapie des Bronchopneumonies. Presse Méd. 1927, S. 1445.

23. Lichtenstein: siehe unter Stoltenberg 41.

24. Marfan, A. B.: Clinique des maladies de la première enfance. Première série 1931, S. 342—347 und 386—401.

25. Meyer, L. F.: Ueber den Hospitalismus der Säuglinge. 1913.

26. Meyer, L. F.: Zu Systematik und Therapie der Säuglingspneumonie. Monatsschrift für Kinderheilkunde, Bd. 41, 1930, S. 153—174.

27. Meyer, L. F.: Die Lungenentzündungen im frühen Kindesalter. Zeitschrift f. ärztl. Fortbildung, 1931, S. 37—40.

28. Minet: siehe unter Congrès 7.

29. Nassau, E.: Zur Biologie der grippalen Erkrankungen im Säuglingsalter. Jahrb. f. Kinderheilkd., Bd. CIII, 1923, Seite 241—266.

30. Nassau, E.: Ueber Entstehung und Verhütung dystrophischer Zustände im 2. Lebenshalbjahr. Jahrb. f. Kinderheilkd. Berlin 1925.

31. Nassau, E.: Die Bronchopneumonie im Säuglingsalter. Klinische Wochenschr., 1926. 5. Jahrg. Nr. 42, S. 1—13.

32. Nassau, E.: Die Klinik der Säuglingspneumonie. Zeitschr. f. Kinderheilkd., Bd. XLI, Heft 4, 1926, S. 413—465.

33. Nassau, E.: Entstehung und Verhütung der Lungenentzündung im Säuglings- und Kindesalter. Gesundheitsfürsorge f. d. Kindesalter. Bd. 5, Heft 3, 1930, S. 243—257.

34. Neumann, R., und H. Happe: Zur Bakteriologie und spezifischen Prophylaxe der Säuglingspneumonie. Monatsschr. f. Kinderheilkd., Bd. 45, 1929, S. 141—151.

35. D'Oelsnitz: siehe unter Congrès 7.

36. Péhu: siehe unter Congrès 7.

37. Plumier: siehe unter Congrès 7.

38. Rohmer: siehe unter Congrès 7.

39. Samsoen, I., und S. Dreyfus: Essais de prophylaxie et de traitement de la broncho-pneumonie par les vaccins polymicrobiens à l'hospice des enfants-assistés. Presse Méd., 1927, S. 341.

40. Stoltenberg, L.: Ueber die Bekämpfung grippaler Hospitalinfektionen durch antikatarrhalische Vakzine. Zentralbl. f. d. gesamte Kinderheilkd., Bd. 26, Heft 17, 1932, S. 689—736.

41. Stoltenberg, L.: Combating of the catarrhal hospital infections with anticatarrhal vaccines. Experiences in the children department of the University Hospital, Oslo. Acta Paediatrica 12/4, 1932, S. 169—180. Discussion: Lichtenstein, Brinchmann.

42. Sutton, C.: Vaccine therapy in Pneumonia. A Preliminary Report. Illinois Medical Journal, April 1928, S. 280—282.

43. Sylla, A.: Zur Aetiologie und Therapie der Lungenentzündung., II. Teil. Realenzyclopädie der gesamten Heilkunde, 4. Auflage, 16. Ergänzungs-Bd., 1931, S. 383—384.

44. Taillens: siehe unter Congrès 7.

45. Turner: Bacteriologic Study of Bronchopneumonias and Treatment by Vaccine-Therapy. (André Dufourt.) American Journal of Diseases of Children. May 1932.

46. Wynn, W. H.: The vaccine treatment of acute pneumonia. The British Medical Journal, Sept. 1927, S. 480—483. Discussion: Barr.

47. Zinsser, H.: An immunological consideration of pneumonia and a discussion of the rational basis for vaccine therapy. The New England Journal of Medicine, 200, S. 853—857 (1929).

Lebenslauf.

Ich, Eva Brann, bin am 12. November 1904 als Tochter des Kaufmanns Martin Brann in Berlin-Wilmersdorf geboren. Im Jahre 1910 wurde ich in das Luisenlyzeum, Berlin, eingeschult, besuchte später das Realgymnasium der Cäcilienschule, Berlin-Wilmersdorf, und machte im Herbst 1924 das Abiturium an dem humanistischen Gymnasium der 1. Städtischen Studienanstalt, Berlin. Mein medizinisches Studium absolvierte ich hauptsächlich an der Universität Berlin, studierte aber außerdem noch je ein Semester in Lausanne, Freiburg und Wien. Im November 1926 legte ich meine vorärztliche Prüfung in Berlin ab, im Jahre 1930 machte ich das Staatsexamen in Berlin. Von Februar bis August 1931 war ich als Medizinalpraktikantin an der 1. Inneren Abteilung des Krankenhauses am Urban (Prof. H. Zondek) tätig, in der zweiten Hälfte des praktischen Jahres arbeitete ich an der neurologischen Abteilung des Krankenhauses Moabit (Prof. K. Goldstein). Am 23. Februar 1932 erhielt ich meine ärztliche Approbation. Von März 1932 bis Januar 1933 arbeitete ich teils als Volontärärztin, teils als Hilfsärztin am Waisenhaus und Kinderasyl der Stadt Berlin (Prof. L. F. Meyer).